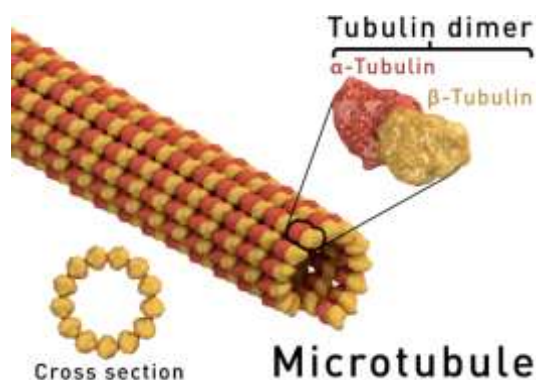


Téma: Syntéza nových derivátů pyrrolochinolinů působících jako selektivní inhibitory tubulinu a studium vztahu mezi jejich strukturou a biologickou aktivitou (SAR)

Školitel: Mgr. Petra Králová, Ph.D.

Mikrotubuly představují jedny z nejsilnějších a dynamických vláken cytoskeletu. Podílí se na transportu látek a buněčných komponentů, pohybu buňky a mimo jiné i na buněčném dělení. Mikrotubuly vznikají polymerací dvou globulárních proteinů, a to α - a β -tubulinu. Tyto tubulinové heterodimery představují jeden z nejlogičtějších a nejstrategičtějších cílů mezi současnými cíli protinádorové chemoterapie.^{1,2} Podle způsobu účinku můžeme rozlišovat dva typy látek, které stabilizují či destabilizují mikrotubuly a tím inhibují dynamickou nestabilitu polymerace tubulinu.³⁻⁵ Nejznámější jsou inhibitory polymerace mikrotubulinu, které mohou snižovat hmotnost mikrotubulů, zatímco stabilizátory mikrotubulů podporují jejich růst. Některá tato činidla způsobují cévní narušení a zaměřují se na vaskulaturu nádorů vedoucí ke smrti rakovinných buněk, které jsou rezistentní na konvenční chemoterapii a radioterapii.⁶ Ačkoli se chemoterapie cílená na mikrotubuly stává v posledních letech značně populární, doprovází ji i řada omezení jako je rezistence na léky či objevování nežádoucích účinků během klinických studií.⁷⁻⁹ V současné době proto přetrvávají snahy identifikovat a vyvinout účinné alternativy k doposud známým experimentálním lékům, jež by potlačily jejich nežádoucí účinky.



Ve výzkumné skupině doc. Sourala jsou nyní ve spolupráci s ÚMTM a Jagellonskou univerzitou v Krakově intenzivně studovány pyrrolochinoliny, které představují zcela nový chemotyp extrémně účinných látek působících na tubulin. Cílem bakalářské/magisterské práce je syntéza sérií nových analogů pyrrolochinolinových derivátů a vyhodnocení vztahu mezi jejich strukturou a biologickou aktivitou (SAR). Takto získané SAR informace umožní vývoj struktury dosud nejúčinnějšího derivátu směrem k analogům s optimalizovanými farmakologickými vlastnostmi.

Reference:

1. Tagliamento, M.; Genova, C.; Rossi, G. et al. *Expert Opin. Inv. Drugs* **2019**, 28(6), 513–523.
2. Duan, Y.; Liu, W.; Tian, L.; Mao, Y.; Song, Ch. *Curr. Top. Med. Chem.* **2019**, 19(15), 1289–1304.
3. Negi, A.S.; Gautam, Y.; Alam, S. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 373–389.
4. Dumontet, C.; Jordan, M. N., et al. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2010**, 9, 790–803.
5. Prota A. E.; Bargsten, K.; Zurwerra, D. et al. *Science* **2013**, 339, 587–60.
6. Nepali, K.; Ojha, R.; Lee, HY.; Liou, J. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2016**, 25(8), 917–936.
7. Patterson, D.M.; Zweifel, M.; Middleton, M.R. et al. *Clin. Cancer Res.* **2012**, 18, 1415–1425.
8. Danny, R.; Bibby, D.C.; Geoff, C. et al. *Clin. Cancer Res.* **2011**, 17, 5152–5160.
9. Agostino, G.D.; Campo, J.D.; Mellado, B. et al. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2006**, 16, 71–76.

Obrázek:

1. Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com)